

Notizen

Reaktionen mit Aziridinen, 36¹⁾
Arenhydride, 2²⁾

S_N2- und SET-Reaktionen von *N*-Acylaziridinen mit Diphenylmethanid und „Naphthalinhydrid“ (Anion von Dihydronaphthalin)

*Anton Woderer und Helmut Stamm**

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
In Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 2. Januar 1986

Reactions with Aziridines, 36¹⁾

Arene Hydrides 2²⁾

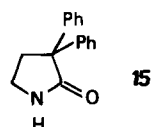
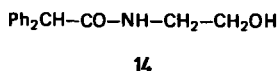
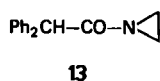
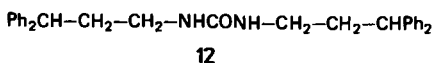
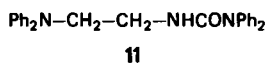
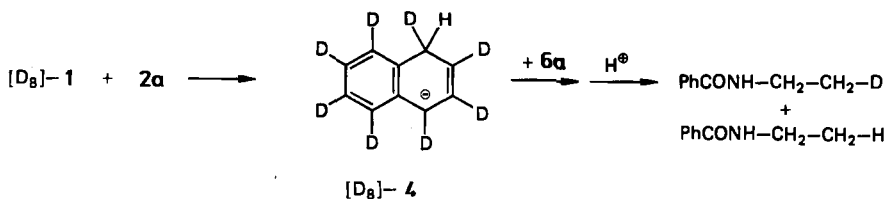
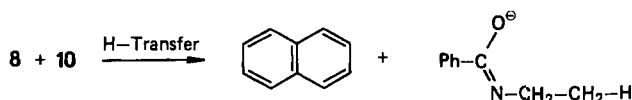
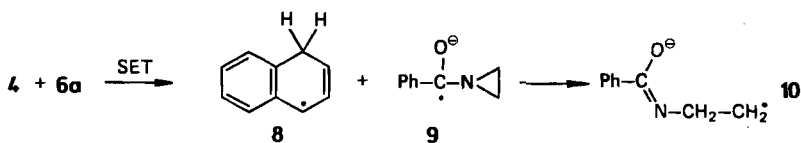
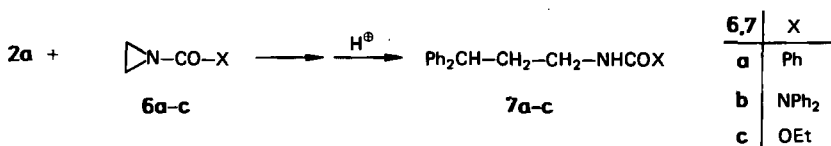
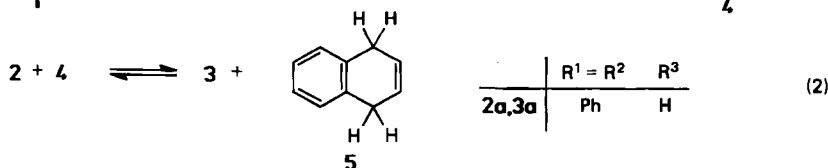
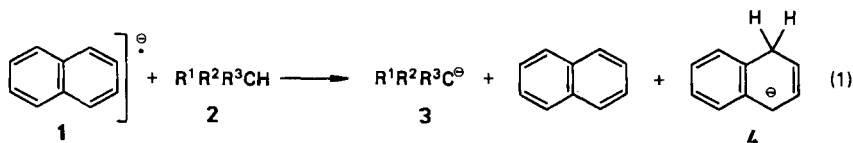
S_N2 and SET Reactions of *N*-Acylaziridines with Diphenylmethanide and „Naphthalene Hydride“ (Anion of Dihydronaphthalene)

Diphenylmethane is incompletely deprotonated by sodium naphthalenide in THF so that some „naphthalene hydride“ **4** (anion of 1,4-dihydronaphthalene) remains present in the deprotonation equilibrium. The generated diphenylmethanide anion **3a** reacts with the *N*-acylaziridines **6a–c** to form the expected amidoethyl derivatives **7a–c** in yields of less than 50%. The formation of by-products from **6b** and **6c** can be rationalized on the basis of classic ionic mechanisms. However, for **6a** the by-product *N*-ethylbenzamide clearly points to a SET mechanism with „naphthalene hydride“ **4** as the electron source and with the radical **8** as a hydrogen source.

Das bequem zu erzeugende Naphthalinid **1** wurde vielfach zur präparativen Deprotonierung schwach CH-acider Verbindungen **2** eingesetzt^{3–5,1)}, d. h. zur Erzeugung von Lösungen der entsprechenden Carbanionen **3**. Die Acidität von **2** bestimmt die Lage des Gleichgewichtes (**2**). Die im folgenden beschriebenen Umsetzungen mit solchen Carbanion-Lösungen lassen erkennen, daß die Aciditäten von Diphenylmethan (**2a**) und 1,4-Dihydronaphthalin (**5**) vergleichbar sein müssen, was auch beim Strukturvergleich **2a/5** und **3a/4** durchaus plausibel erscheint. In allen Umsetzungen wurde das gewünschte **3a** nach den Gleichungen (1) und (2) hergestellt.

Die Umsetzung von **3a** mit dem *N*-Benzoylaziridin (**6a**) ergab 41% des nach einem S_N2-Mechanismus zu erwartenden Produktes **7a**, daneben jedoch 29% *N*-Ethylbenzamid (Tab. 1). Diese reduktive Öffnung des Aziridinringes von **6a** weist auf einen single-electron-transfer-Mechanismus (SET) hin (vgl. dazu Lit.^{6,2)}). SET ergibt das „Ketyl“ **9**. Anschließende Aziridinring-Homolyse liefert das Radikal **10**, das ein H-Atom von seiner Umgebung ab-

strahiert. Als Reaktionspartner kommt dabei in Analogie zum „Anthracenhydrid“⁽²⁾ in erster Linie das „Naphthalinhydrid“ **4** in Frage, das man sich formal aus Naphthalin und einem Hydrid-Ion zusammengesetzt denken kann. Das im SET-Schritt gebildete Radikal **8** würde



aufgrund der Rearomatisierung sehr leicht im letzten Reaktionsschritt ein H-Atom auf **10** transferieren.

Tab. 1. Umsetzungen von Diphenylmethan (**2a**) mit Natriumnaphthalinid (**1**) und den Acylaziridinen **6a–c**

mmol 1	Reaktionspartner 2a	6	Reaktionszeit	Produkte
20	25	10 6a	1 d	41% 7a , 29% PhCONHEt
20 ^{a)}	25	10 6a	1 d	41% 7a , 20% PhCONHEt, 10% PhCONHCH ₂ CH ₂ D
20	20	20 6b	6 d	45%, 7b , 10% 11 , 9% 12
20	20	20 6c	1 d	25% 7c , 2% 13 , 9% 14 , 9% 15

^{a)} Hergestellt aus [D₈]Naphthalin.

Dieser H-Transfer ließ sich durch Isotopenmarkierung belegen. Wiederholung der Umsetzung mit [D₈]Naphthalin (Tab. 1) lieferte neben 41% **7a** 30% *N*-Ethylbenzamid, das nach ¹H-NMR²⁾ und MS²⁾ in der Methylgruppe zu 33% monodeutert war, entsprechend einem Isotopeneffekt von 2 unter der Annahme, daß H-Abstraktion vom Lösungsmittel THF keine Rolle spielt⁷⁾. Der tatsächliche Isotopeneffekt mag indessen größer sein, wenn vor der Umsetzung das ¹H-Atom im System [D₈]-4/[D₈]-1/[D₈]Naphthalin randomisiert unter Bildung von [D₉]-4 und von Isomeren von [D₈]-4. Ein mit dem Deuterium-Experiment ebenfalls verträglicher Mechanismus des direkten Hydrid-Transfers von **4** nach **6a** (nucleophile Ringöffnung durch Hydrid-Ion) ist aus Analogie zu den „Anthracenhydrid“-Umsetzungen²⁾ für die reduktive Ringöffnung sehr unwahrscheinlich.

3a sollte **4** nicht nachstehen als Elektronspender. Deshalb könnte auch **7a** per SET-Mechanismus entstanden sein, so wie es bei der Reaktion von **6a** mit „Anthracenhydrid“ (einem verbrückten **3a**) auch für das Amidoethylderivat des Dihydroanthracens wahrscheinlich gemacht werden konnte²⁾.

Die Umsetzung von **6b** lieferte als Hauptprodukt auch wieder das erwartete Amidoethyl-Derivat **7b**, hier mit großer Wahrscheinlichkeit nach S_N2 (vgl. Lit.²⁾; **6b** bildet wegen fehlender Spin-Delokalisierung weniger leicht ein Ketyl als **6a**). Dissoziative (primäre Eliminierung von Diphenylamin-Anion⁴⁾) Dimerisierung des Anions von **7b** führt zum isolierten Harnstoff **12**. Das eliminierte Diphenylamin-Anion bildet mit **6b** das zweite Nebenprodukt **11**⁴⁾. Ein Produkt reduktiver Ringöffnung wurde nicht isoliert, ebensowenig ein anderer Hinweis auf eine SET-Beteiligung gefunden. Zwar wird **11** (61% neben 20% zu **12** analogen Dimerisierungsproduktes) auch bei zweitägigem Rühren von **6b** mit einem Äquivalent Natrium in THF gebildet⁸⁾, doch sollte ein von **4** ausgehender Elektron-Transfer, wenn überhaupt, dann relativ schnell erfolgen und deshalb zu einer wesentlich größeren Menge **11** führen.

Das unter den drei Aziridinen **6** am stärksten aktivierte⁹⁾ und damit am schnellsten nach S_N2 reagierende¹⁰⁾ **6c** ergab bei seiner Umsetzung keinen Hinweis auf eine SET-Beteiligung (Tab. 1). Aufgrund entsprechender Erfahrungen beim Fluorenyl-Anion^{11,12)} und Xanthenyl-Anion¹³⁾ war bei **6c** neben der S_N2-artigen nucleophilen Ringöffnung mit einem Carbonyl-angriff unter Verdrängung des Ethoxy-Restes zu rechnen gewesen. Dazu passend wurden **7c** und **13** isoliert sowie das aus **13** beim Aufarbeiten hydrolytisch entstehende **14**. Das ebenfalls erhaltene Pyrrolidon **15**^{5,12)} muß aus einem der beiden Anionen von **7c** und **13** hervorgegangen sein: vgl. Lit.^{11,12)}. Nach welchem Mechanismus (SET oder klassisch ionisch) diese beiden Primärprodukte gebildet werden, ist derzeit nicht zu entscheiden.

Insbesondere sind für den zu **13** führenden Carbonylangriff beide Mechanismen beschrieben worden^{2,11–13}. Die Bildung von **7c** und **13** aus **3a**-Li⁺ und **6c** ist bereits von *Hassner* und *Kascheres*¹⁴ ohne experimentelle Details und ohne Charakterisierung der Verbindungen beschrieben worden.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Techniken und Geräte wie in Lit.⁵ angegeben. Alle Umsetzungen wurden unter trockenem und Sauerstoff-freiem Stickstoff in Hydroxyl-freiem THF durchgeführt.

Allgemeine Methode: 20 mmol Naphthalin, 20 mmol Natriumdispersion (50proz. in Hartparaffin) und die in Tab. 1 angegebene Menge **2a** wurden in 200 ml THF 22 h gerührt. Unter Eiskühlung wurde die in Tab. 1 angegebene Menge **6a–c** in 40 ml THF hinzugegossen und dann die Kühlung entfernt. Dabei schlug die intensiv rotbraune Farbe der Carbanionlösung in gelbliche Farbtöne um. Nach der in Tab. 1 angegebenen Zeit wurde eingedampft, in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen und wieder eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert.

Umsetzung von 6a: Chromatographie (4 cm × 60 cm; 0,2–0,5 mm) mit Benzol entfernte die Kohlenwasserstoffe. Dichlormethan eluierte 1,29 g (41%) **7a**, Dichlormethan/Ethylacetat (1:1) 0,43 g (29%) *N*-Ethylbenzamid.

N-(3,3-Diphenylpropyl)benzamid (**7a**): Schmp. 100°C. – IR (KBr): 3370 (NH), 1635 (Amid I) und 1535 cm⁻¹ (Amid II). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 2,13–2,60 m (N–C–CH₂), 3,23–3,63 m (NCH₂), 4,00 t (*J* = 8,0 Hz; N–C–C–CH), 6,40 s breit (NH), 7,12–7,50 m (darin s bei 7,23 für Ph₂C, *m*- und *p*-H von Benzoyl), 7,53–7,77 (*o*-H von Benzoyl).

C₂₂H₂₁NO (315,4) Ber. C 83,78 H 6,71 N 4,44 Gef. C 83,59 H 6,61 N 4,38

Umsetzung von 6b: Chromatographie (4 cm × 70 cm, 0,063–0,2 mm) mit Dichlormethan lieferte nach den Kohlenwasserstoffen 2,60 g **7b** und dann 1,55 g eines Gemisches von **7b** und **11**. Weitere Elution mit Dichlormethan/Ethylacetat (4:1) lieferte 0,40 g (9%) **12**, das aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert wurde. Eine Lösung des eluierten Gemisches in Ethylacetat gab bei vorsichtigem Zusatz von Petrolether und anschließender Kühlung einen kristallinen Niederschlag von 0,41 g (10%) **11**⁹. Die Mutterlauge enthielt nur 1,05 g (zusammen also 3,65 g entsprechend 45%) reines **7b**.

3-(3,3-Diphenylpropyl)-1,1-diphenylharnstoff (**7b**): Schmp. 71°C. – IR (KBr): 3330 (NH), 1660 (Amid I) und 1515 cm⁻¹ (Amid II). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1,83–2,46 m (N–C–CH₂), 2,97–3,42 m (NCH₂), 3,88 t (*J* = 7,8 Hz; N–C–C–CH), 4,53 t breit (*J* ca. 6 Hz; NH), 7,18 s (CPh₂), 7,25 s (NPh₂).

C₂₈H₂₆N₂O (406,5) Ber. C 82,73 H 6,44 N 6,89 Gef. C 82,43 H 6,56 N 7,03

1,3-Bis(3,3-diphenylpropyl)harnstoff (**12**): Schmp. 123°C. – IR (KBr): 3360 sh (NH), 3320 (NH), 1635 (Amid I) und 1530 cm⁻¹ (Amid II). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1,90–2,36 m (N–C–CH₂), 2,78–3,23 m (NCH₂), 3,90 t (*J* = 7,6 Hz; N–C–C–CH), 5,10 t breit (*J* ca. 6 Hz; NH), 7,20 s (Ph).

C₃₁H₃₂N₂O (448,6) Ber. C 83,00 H 7,19 N 6,24 Gef. C 82,96 H 7,01 N 6,43

Umsetzung von 6c: Nach chromatographischer (4 cm × 40 cm, 0,2–0,5 mm) Entfernung der Kohlenwasserstoffe mit Benzol wurde unfraktioniert mit Ethylacetat eluiert. Das ein-

gedampfte Eluat wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen, wobei 0.25 g 15 auskristallisierten. Die Mutterlauge wurde chromatographiert (3 cm × 70 cm, 0.2–0.5 mm). Dichlormethan eluierte 95 mg (2%) 13 (identifiziert durch Vergleich mit authentischem Material¹⁵) und 1.37 g (25%) 7c. Dichlormethan/Ethylacetat (1:1) eluierte 0.18 g (zusammen also 0.43 g, entsprechend 9%) 15 (identifiziert durch Vergleich mit authentischem Material⁹). Ethylacetat eluierte 0.45 g (9%) 14, das aus Dichlormethan umkristallisiert wurde.

(3,3-Diphenylpropyl)carbamidsäure-ethylester (7c): Öl. — IR (Film): 3340 (NH), 1705 (Amid I), 1690 (Amid I) und 1530 cm⁻¹ (Amid II). — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 t (*J* = 7.0 Hz; Me), 2.00–2.47 m (N–C–CH₂), 2.90–3.30 m (NCH₂), 3.95 t (*J* = 7.8 Hz; N–C–C–CH), 4.07 q (*J* = 7.0 Hz; OCH₂), 4.93 t breit (*J* ca. 6 Hz; NH), 7.23 s (Ph).

C₁₈H₂₁NO₂ (283.4) Ber. C 76.30 H 7.47 N 4.94 Gef. C 76.06 H 7.31 N 4.90

N-(2-Hydroxyethyl)-2,2-diphenylacetamid (14): Schmp. 122°C. — IR (KBr) 3360, 3260 (beide OH und NH), 1645 (Amid I) und 1570 cm⁻¹ (Amid II). — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 2.77 s (OH), 3.23–3.73 m (CH₂CH₂), 4.90 s (COCH), 6.23 s breit (NH), 7.26 s (Ph).

C₁₆H₁₇NO₂ (255.3) Ber. C 75.27 H 6.71 N 5.48 Gef. C 75.36 H 6.66 N 5.58

CAS-Registry-Nummern

2a: 101-81-5 / 6a: 7646-66-4 / 6b: 52204-95-2 / 6c: 671-51-2 / 7a: 100938-80-5 / 7b: 100938-81-6 / 7c: 100938-79-2 / 11: 66385-64-6 / 12: 100938-83-8 / 13: 73233-92-8 / 14: 93008-37-8 / 15: 6309-36-0 / PhCONHt: 614-17-5 / PhCONHCH₂CH₂D: 100938-82-7

¹) 35. Mitteilung: H. Stamm und R. Weiß, Synthesis, im Druck.

²) 1. Mitteilung: H. Stamm, A. Sommer, A. Woderer, W. Wiesert, T. Mall und P. Assithianakis, J. Org. Chem. 50, 4946 (1985).

³) L. Horner und A. Güsten, Liebigs Ann. Chem. 652, 99 (1962).

⁴) H. Stamm und W. Wiesert, Chem. Ber. 111, 502 (1978). Statt des hier angegebenen Biphenylids läßt sich auch Naphthalinid 1 verwenden: W. Wiesert, A. Assithianakis und H. Stamm, unveröffentlichte Resultate.

⁵) H. Stamm, A. Woderer und W. Wiesert, Chem. Ber. 114, 32 (1981).

⁶) H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz und R. Weiß, Tetrahedron Lett. 23, 5021 (1982); H. Stamm, P. Assithianakis, R. Weiß, G. Bentz und B. Buchholz, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 753.

⁷) Bei der analogen Umsetzung mit „Anthracenhydrid“ liefert das Lösungsmittel THF nur etwa 10% des Wasserstoffs²⁾. Bei 8 sollte dieser Anteil eher noch kleiner als größer sein.

⁸) Dissertation P. Assithianakis, Univ. Heidelberg 1984.

⁹) B. Buchholz und H. Stamm, Israel J. Chem., im Druck; H. Stamm und G. Gerster, Tetrahedron Lett. 21, 1623 (1980); H. Stamm und V. Gailius, Chem. Ber. 114, 3599 (1981).

¹⁰) Man vgl. das Reaktionsverhalten der noch stärker aktivierten *N*-Sulfonylaziridine: Lit.^{2,6)}

¹¹) H. Stamm und W. Wiesert, Chem. Ber. 111, 2665 (1978).

¹²) H. Stamm, Tetrahedron Lett. 1971, 1205.

¹³) H. Stamm und W. Wiesert, Arch. Pharmaz. (Weinheim) 312, 133 (1979).

¹⁴) A. Hassner und A. Kascheres, Tetrahedron Lett. 1970, 4623.

¹⁵) H. Stamm und J. Budny, J. Chem. Res. (S) 1979, 368.

[1/86]